

2018

Comparison activity of new antineoplastic preparation κ -26 with taxol and etoposide on strain the sarcoma 180 abstract

Z.M Enikeeva

Tashkent Pharmaceutical Institute

N.A. Agzamova

Tashkent Pharmaceutical Institute

A.C Abdirova

Tashkent Pharmaceutical Institute

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/farjur>

Recommended Citation

Enikeeva, Z.M; Agzamova, N.A.; and Abdirova, A.C (2018) "Comparison activity of new antineoplastic preparation κ -26 with taxol and etoposide on strain the sarcoma 180 abstract," *Pharmaceutical journal*: Vol. 3 : Iss. 1 , Article 21.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/farjur/vol3/iss1/21>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Pharmaceutical journal by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

ственно на 34,2%, 41,3 % и 29,5 %.

Следовательно, из исследованных экстрактов наибольшей гипогликемической активностью обладает смесь якорцев стелющихся и карелинии каспийской в соотношении 5:15.

References:

1. Balabolkin M. I., Moiseyev S. V. Novûe vozmozhnosti tselevogo kontrolya glikemii pri kombinirovannoy terapii saxarnogo diabeta tipa 2 // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. - M., 2004. - ' 2. - S. 77-82.
2. Remizov O.V., Kurayeva T.L. Modelirovaniye saxarnogo diabeta v eksperimente // Eksperimentalnaya laboratoriya. -2003. 3.- S. 90-91.
3. Sbornik metodov klinicheskix laboratornûx issledovaniy / Pod red. Yunusxodjayeva A. N. -Tashkent. 2000. tom 2. - 703 s.
4. Kemertelidze E.P., Pxeidze T.A., Kachuxashvili T.N., Umikashvili R.S., Turova A.D., Sokolova L.N. //Novûy ontiskleroticheskiy preparat tribusponin// Ximiko-farmatsevticheskiy jurnal-T XVI-1982?-#1 c/119-122/
5. P.K.Kintya, E.D.Perepelitsa, V.Ya.Chirva, L.G.Kretsu. //GlikozidûTribulusterrestrisL.// xim.prirodn.soyedin.-1972- '4.-S.475.
6. Komilov X.M., Urmanova F.F., Umarova G.K.,Mullajonova M.T., Axmedov U.A. //Morfoloogo-anatomicheskoye izucheniye nadzemnoy chasti yakorsev stelyuo'ixsya// Farmatsevticheskiy jurnal.-Tashkent, 2010.-'2.-S.10-11.
7. Umarova G.K., Raximova G.K., Komilov X.M. Kolichestvennoye opredeleniye steroidnqx saponinov s .

N.S.Aripdjanova,X.M.Kamilov, Z.T.Fayziyeva, SH.X.Abduganiyev.

INFLUENCE OF "GLUCOHOL" ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD IN RATS

The biological activity of a mixture of dry extracts of Tribulus terrestris and Kareleniya Caspian in various proportions in acute hyperglycemia was revealed that in the concentration of 5 and 15 of the extract of the mixture, it gains high hypoglycemic activity and the dry extract is not inferior in activity to the preparation Glucare.

Key words: Hyperglycemia, hypoglycemia, dry extract, Kareleniya Caspia, Tribulus terrestris.

Н.С. Арипджанова, Х.М. Комилов, З.Т. Файзиева, Ш.Х. Абдуганиев

КАЛАМУШЛАР КОНИ БИОХИМИЯ КУРСАТГИЧИГА «ГЛЮКОХОЛ»ТАЪСИРИ

Муаллифлар томонидан Оқбош ва Темиртиканнинг турли хил нисбатдаги қуруқ экстрактлари аралашмасининг ўткир гипергликемия шароитида биологик фаоллиги ўрганилди. Натижаларга кўра 5:15 нисбатдаги қуруқ экстракт юқори гипогликемик таъсирга эга ва фаоллигига кўра глукейр препаратидан қолишмайди.

Таянч иборалар: Гипергликемия, гипогликемия, қуруқ экстракт, Оқбош, Темиртикан.

Тошкент фармацевтика
институту

24.07.2018 й.
қабул қилинди

УДК: 616.345-006:611.8-001.28

Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Саидходжаева С.С., Тилляшайхов М.Н.

"

"

СРАВНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА К-26 С ТАКСОЛОМ И ЭТОПОЗИДОМ НА ШТАММЕ САРКОМА 180

Новое производное колхицина К-26 проявило более высокую противоопухолевую активность на животных со штаммом Саркома 180 в сравнении с таксолом и этопозидом, и меньшее количество побочных эффектов при применении в терапевтической дозе, что предполагает его дальнейшее углубленное изучение на других штаммах опухолей, а также в других режимах применения.

Ключевые слова: перевиваемая опухоль мышей Саркома 180, колхицин, его новые дериват К-26, активность, таксол, этопозид.

В клинической онкологии широко применя- тивным действием: алкалоиды винка (винкри- ются природные соединения с тубулининтерак- стин, винбластин), лактон подофиллотоксин,

таксоиды (паклитаксел и его полусинтетический аналог доцетаксел), созданы их новые дериваты— полусинтетический навельбин, этопозид, полученный на основе подофиллотоксина.

Митозтормозящее действие трополонового алкалоида колхицина [1], основанное на блокаде тубулиновых микротрубочек, известно уже почти 100 лет. В силу токсичности и небольшой широты терапевтического действия колхицин был заменен менее токсичным колхамином [1]. В настоящее время уделяется большое внимание разработке новых производных колхицина, которые имеют лучший профиль токсичности и высокий терапевтический эффект [7,8, 10].

В РСНПМЦОиРМЗ РУз также ведутся разработки новых противоопухолевых препаратов, полученных модификацией трополоновых алкалоидов [3]. Результаты скрининга, проведенного на панели опухолей человека в Национальном институте рака США (NCI) *invitro* показали высокую цитотоксическую активность большого ряда новых производных трополоновых алкалоидов, из них на основании отбора *invivona* животных с опухолями отобрано 15 веществ, для которых изучен механизм их цитотоксического действия [3]. Для 5 новых веществ проведены предклинические исследования и в настоящее время препарат дэкоцин успешно проходит клинические испытания [6, 9], также препарат колхиприт получил разрешение на клинические испытания для лечения рака мочевого пузыря. Среди проверенных в NCI веществ высокая активность была также у препарата К-26. Целью настоящей работы было изучение противоопухолевой активности нового производного колхицина К-26 на животных с опухолевым штаммом Саркома 180 в сравнении с эффектом таксола и этопозид.

Модели и методы.

Объектом исследования был препарат К-26, синтезирован из колхицина, разработан в РСНПМЦОиРМЗ РУз [2]. В качестве препаратов сравнения использованы таксол (INTTAXEL, Dabur, Индия) и этопозид (Etoposidephosphate, Bristol-MyersSquibb), их токсичность и МПД10 определены экспериментально. Исследования по определению острой токсичности исследуемых соединений проводили с использованием стандартного метода Литчфилда-Уилкоксона. В работе была использована экспериментальная опухоль - саркома S 180, полученная из Банка РОНЦ РАМН им.Н.Н.Блохина. Перевивку опухоли проводили согласно общепринятым методикам: опухоли прививали подкожно взвесью опухолевых клеток по 30-60 мг в 0,3-0,5 мл пи-

тательной среды на мышь [4]. Лечение животных начинали через 4 дня после имплантации опухоли, препараты вводили внутривентриально ежедневно в течение 10 суток в максимально переносимых дозах (МПД10), а К-26 также в сниженной дозе для нахождения терапевтической (ТД10). Животные контрольных групп получали физиологический раствор в дни введения препаратов в адекватном объеме. При оценке противоопухолевого эффекта учитывали массу и объем опухоли. Для изучения динамики опухолевого роста у мышей леченных и контрольной групп измеряли опухоли в 3-х проекциях в начале опыта и затем каждые 5 дней. Торможение роста опухоли вычисляли по формулам [4] по объему (V) и массе (M) извлеченной опухоли. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных, о переносимости лечения судили по гибели мышей, определяли массу селезенки.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Задачей настоящего исследования является изучение противоопухолевой активности нового соединения, проявившего высокую активность *invitro* в NCI, на животных с опухолью Саркома 180, а также сравнение его эффективности с известными препаратами аналогичного механизма действия. Предварительно была изучена острая токсичность К-26, а также таксола и этопозид при внутривентриальном применении на беспородных мышах. Для таксола в литературе была найдена МПД10, равная 12,5 мг/кг [11], которую мы повторили и уточнили для беспородных мышей (12 мг/кг), для этопозид была установлена МПД10 15 мг/кг, с которой проводили эксперименты.

ЛД₅₀ К-26 оказались равной 200 мг/кг, таким образом, это вещество относится к малотоксичным веществам IV класса токсичности [5]. Экспериментально была найдена МПД10, которая составила у К-26 - 22мг/кг. Как видно, новое вещество в 50 раз менее токсично в сравнении с колхицином, из которого оно получено, а также менее токсично, чем таксол и этопозид.

При изучении противоопухолевой активности на штамме С-180 препарата К-26 в дозах 22 и 18 мг/кг, эффект которого сравнивался с таксом и этопозидом в МПД10 введение препаратов начали через 4 дня после перевивки (табл.1.), препараты вводили 10-кратно внутривентриально, забой животных был осуществлен на 9-ый

Таблица 1

**Влияние экстракта якорцев, карелинии каспийской и препарата «глукейр»
на гликемию в динамике**

| Группы животных и дозы (мг/кг) | Масса животн. до опыта, г | Масса животн. после опыта, г | Объем опухоли, (a x b x c) см | | Масса опухоли, г | Масса селезенки, г | % ТРО v/m |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------|------------------|--------------------|-----------|
| | | | 6 день | 23 день | | | |
| 1. контроль | 19,8±0,25 | 21,5±0,5 | 0,0022±0,0012 | 7,2±1,8 | 6,8±1,5 | 0,3±0,05 | |
| 2. К-26 22 мг/кг | 20,0±0,91 | 22,0±3 | 0,004±0,0018 | 1,0±0,26* | 0,88±0,26 | 0,2±0,05 | 86/87 |
| 3. К-26 18 мг/кг | 19,3±0,75 | 21,8±1,8 | 0,0025±0,0017 | 1,5±0,37* | 1,5±0,41* | 0,3±0,001 | 79/78 |
| 4. таксол 12 мг/кг | 19,3±1,11 | 22,5±0,5 | 0,016±0,013 | 1,8±0,2* | 1,6±0,2* | 0,2±0,06 | 75/76 |
| 5. этопозид 15мг/кг | 20,5±0,5 | 19,8±0,85 | 0,008±0,003 | 1,4±0,4* | 1,3±0,4* | 0,2±0,05 | 81/81 |

Примечание: в группах лечения $n=6$, в контроле $n=8$; * различия статистически достоверны в сравнении с контролем при $P < 0,05$. ТРО - торможение роста опухолей по v-объему/т-массе

день после последнего введения препарата.

В данном опыте наблюдалась гибель 2-х животных (33%) в группе 4 с применением таксола, в остальных группах гибели не было. Препарат К-26 в разовой дозе 22мг/кг подавлял рост опухоли С-180 на 86/87 %, а в сниженной дозе 18 мг/кг подавлял рост этой опухоли на 79/78%. Таксол был менее активен и подавлял рост опухоли С-180 на 75/76%, этопозид подавлял рост опухоли на 81%.

В контрольной группе, а также в опытных группах не было снижения массы тела, кроме группы с этопозидом, который вызывал незначительное снижение массы тела на 3%. Селезенки в опытных группах были ниже уровня контрольной группы на 33%, кроме К-26 в дозе 18 мг/кг.

Полученная эффективность от 10-кратного применения К-26 в МПД выше действия препаратов сравнения при равном количестве побочных эффектов. Активность К-26 в сниженной дозе выше действия таксола, и характеризуется отсутствием негативного влияния на селезенку. Полученные результаты предполагают дальнейшее углубленное изучение К-26 на других штаммах опухолей, а также при других режимах применения. Выявленные свойства нового вещества позволяют считать его перспективным для проведения предклинических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда прикладных исследований Республики Узбекистан (проект № ПЗ-201709069).

References:

1. Balitskiy K.P., Voronina A.A. *Lekarstvennûe rasteniya v terapii zlokachestvennûx opuxoley*. Izd-vo Rostovskogo univ., 1976, s.66-136.
2. Yenikeeva Z.M., Kuznetsova H. H., Dimant I. H., Begisheva A. I., Sultanova D.Sh. 10-dezmetoksi-10-(N,N-bis (2-gidroksietil)amino)-7-(N-dezatsetil) kolxitsin, obladayushiy tsitostaticheskim deystviyem na kletki podjeludchnoy jelezi cheloveka i antimitoticheskim efektom. Patent [UZC] 951,2003
3. Yenikeeva Z.M., Ibragimov A.A. Novûy klass tsitostatikov so stimulyatsiyey koloniyeobrazuyûix yedinits na selezenke (KOYE). Tashkent, iz-vo "Fanvatehnologiya", 173s
4. Metodicheskiye ukazaniya po izucheniyu protivopuxolevoy aktivnosti farmakologicheskix veiestv. Sostaviteli Ye.M.Treûaina, O.S.Jukova, G.K.Gerasimova, N.V.Andronova, A.M.Garin v kn. "Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novix farmakologicheskix veiestv". Pod obûey red. R.U.Xabriyeva. Moskva, 2005, s.637-682.
5. Cidorov K.K. Toksikologiya novûx promûshlennûx ximicheskix veiestv. - M.: Meditsina, 1973, vûp.3, -47s
6. Usmanov R.X., Raxmatullayeva D.T., Yenikeeva Z.M. Razrabotka sxem primeneniya novogo otechestvennogo protivopuxolevogo preparata dekotsin pri lechenii raka koji vek i periorbitalnoy oblasti. "Med.j.Uzbekistana", 2011 g. 6, s.37-39
7. Bombardelli E. Colchicine-skeleton Compounds, Their Use as Medicaments and Compositions Containing Them. // US Pat. 6.080.739, 2000.
8. Bombardelli E., Gabetta B. Colchicine Derivatives and the Therapeutically //Use Thereof. US Pat. 5.843.910, 1998.

9. Holikov T.K., Gafur-Akhunov M.A., Goyibova S., Yenikeeva Z.M. «New antitumor preparation - decocini - for the treatment of skin cancer, and digressing effect of irradiation to the tumor as well», Journal Avicenna - Friburg - Germany, Heft 2, 2011, s. 32-37

10. Qian Shi, Ke Chen, Susan L. Morris-Natschke and Kuo-Hsiung Lee. Recent Progress in the Development of Tubulin Inhibitors As Antimitotic Antitumor Agents. //Current-Pharmaceutical Design., 1998, No 4, P. 219-248.

11. Riedel J., Jatrot M., Picot M., Berieel H., et. al. Therapeutic response to taxol of six human tumors xenografted into nude mice. //Cancer Chemothera. And Pharmacol., 1986, V. 17, №2, P.137-142.

Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Саидходжаева С.С., Тилляшайхов М.Н.

САРКОМА 180 ШТАММАСИДА К-26 ЎСМАГА ҚАРШИ ЯНГИ ПРЕПАРАТ ФАОЛЛИГИНИ ТАКСОЛ ВА ЭТОПОЗИД БИЛАН СОЛИШТИРИШ

Саркома 180 сичқон штаммасида колхицин хосилалли янги К-26 препаратини таксол ва этопозид билан солиштирилганда ўсмага қарши фаоллик юқори натижалари кўрсатди ва қўлланилган терапевтик дозадаги салбий эффекти кам миқдорда бўлди, бу келгусида бошқа турдаги ўсма штаммларида, шунингдек хар-хил режимда қўллашни чуқур ўрганиши лозимлигини кўрсатади.

Таянч иборалар: Саркома 180 сичқон ўсмаси, колхицин, К-26 дериват, фаоллик, таксол, этопозид.

Enikeeva Z.M., Agzamova N.A., Abdirova A.C., Saidhodjaeva S.C., Tilljashajhov M. N.

COMPARISON ACTIVITY OF NEW ANTINEOPLASTIC PREPARATION K-26 WITH TAXOL AND ETOPOSIDE ON STRAIN THE SARCOMA 180 ABSTRACT

New derivative colchicines K-26 has shown higher antineoplastic activity on animals with stain the Sarcoma 180 in comparison with taxol and etoposide, and smaller quantity of by-effects at application in a therapeutic dose that assumes its further profound studying on others tumors strains, and also in other modes of application.

Keywords: transplantable tumor of mice the Sarcoma 180, colchicines, its new derivative K-26, activity, taxol, etoposide..

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр Онкологии и Радиологии МЗ РУз

28.08.2018 й.
қабул қилинди

УДК: 616.345-006:611.8-001.28:615.277.3:616-006.442/443

А.А. Ибрагимов, З.М. Еникеева, М.Н. Тилляшайхов

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА К-26 НА СИНТЕЗ ДНК/РНК И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАНСПОРТЕРА MDR2 И ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА P53

Экспериментами по изучению воздействия препарата К-26 на синтез ДНК/РНК, экспрессию гена лекарственной устойчивости MDR2 и гена p53 в сравнении с этопозидом установлено, что в клетках опухоли препарат К-26 более значительно подавляет синтез ДНК/РНК, наблюдается более низкий уровень экспрессии гена MDR2 (15%) по сравнению с большей экспрессией этого гена под воздействием этопозидов, экспрессия гена p53 значительно увеличивается до 80% (у этопозидов до 55%), что определяет большую способность К-26 индуцировать апоптоз опухоли.

Одновременно наблюдается более высокий уровень экспрессии гена MDR2 в клетках селезенки (55%) под воздействием препарата К-26, что отражает большую чувствительность опухоли к новому препарату, чем восприимчивость нормального органа, также в клетках селезенки наблюдается меньшая экспрессия гена p53, вызванная К-26, в сравнении с этопозидом, что указывает на менее разрушительное воздействие К-26 на селезенку. В этой связи, имеются веские основания изучать препарат К-26, преодолевающего резистентность, для последующего воздействия на рак почки.

Ключевые слова: препарат К-26, этопозид, синтез ДНК/РНК, экспрессия гена MDR2 и p53

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ/MDR1) — это невосприимчивость клеток или организма к целому ряду лекарственных

препаратов разного химического строения и с разным механизмом действия. Причем у опухолевых клеток снижение чувствительности к хи-